

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА 11Н-ИНДЕНО[1,2-В]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА

Е.А. Царёва, К.А. Соловьева, В.И. Соболев
Научный руководитель – ассистент В.И. Соболев

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, eatsareva04220@mail.ru

В наше время в разных частях света у разных народов такая болезнь как рак является очень распространённой, поэтому крайне необходимо создать новых противораковые средства.

Производные хиноксалина, в частности 11Н-индено[1,2-в]хиноксалин-11-он, обладают множеством уникальных свойств. Например, они известны своим антигипертензивным, противотуберкулезным, противовоспалительным, противосудорожным и противораковым воздействием. Как действуют хиноксалины? Препарат способен вызвать глубокие структурные изменения в цитоплазме микроорганизмов и нарушить синтез бактериальной ДНК, далее следует гибель микроорганизмов. Немаловажным фактом является то, что активность лекарств этой группы усиливается в анаэробной среде. При таком условии замечено усиленное образование активных форм кислорода. 11Н-индено[1,2-в]хиноксалин-11-он является основой препарата, который защитит головной мозг пациентов от последствий инсульта. В основе его синтеза лежит реакция взаимодействия нингидрина и орто-фенилендиамин.

Нингидрином является органическое соединение, относящиеся к классам кетонов, спиртов и конденсированных карбоциклов. Химическая формула $C_9H_6O_4$.

Нингидрин представляет собой кристаллы или порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Он слабо растворим в воде. Имеет молярную массу равную 108,14 г/моль. Энергия ионизации равна 690 кДж/моль. Температура плавления равна 103 °С, температура кипения составляет 257 °С. Растворимость в воде от 1 до 5 мг/мл при 20 °С. Молярная масса вещества равна 178,14 г/моль. Плотность соединения 0,862 г/см³. Химические свойства: нингидрин взаимодействует со спиртами и полиолами, кетонами, ацетальми,

кетальми (представляет собой функциональную группу $R_2C(OR')_2$), гемиацетальми и хемикетальми (вещество на основе альдегидов и кетонов).

Орто-фенилендиамин является органическим соединением с формулой $C_6H_8N_2$ или $C_6H_4(NH_2)_2$. По своим химическим свойствам похож на ароматический амин. В реакциях ведет себя как основание, то есть образует устойчивые соли. При гидрировании ароматического кольца образуется дизамещённый циклогексан. Взаимодействие с муравьиной кислотой приводит к циклизации с образованием бензимидазола. При взаимодействии с нитрилами или альдегидами в присутствии $(CH_3COO)_2Cu$ образует алкилзамещённые бензимидазолы. При реакции с HNO_2 в H_2SO_4 разбавленной происходит образование 1,2,3-бензотриазола.

При окислении о-фенилендиамин водным $FeCl_3$ образуется 2,3-диаминофеназин, а в результате реакции окисления на воздухе в присутствии $CuCl$ образуется 1,4-дициано-1,3-бутадиен.

Целью данной работы является оптимизация условий проведения синтеза 11Н-индено[1,2-в]хиноксалин-11-она, описанных в статье [1]. Смесь нингидрина (0,98 г, 5 ммоль) и орто-фенилендиамин (0,57 г, 5,25 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревалась до 140 °С в присутствии обратного холодильника в течение 24 часов при перемешивании (400 об/с). Схема данного взаимодействия показана на рис. 1. Далее полученная смесь охлаждалась, затем отфильтровывалась. Полученный продукт был однозначно диагностирован методом ГХ-МС, ВЭЖХ. Данный способ позволяет увеличить выход соединения с 93 % [1] до 97%.

Таким образом, увеличение температуры до 140 °С и времени реагирования до 24 часов повышают химический выход до 97%.

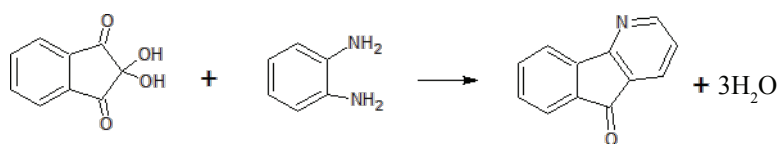


Рис. 1. Схема взаимодействия нингидрина и орто-фенилендиамин

Список литературы

1. Tseng C., Chen Y, Tzeng C и др. // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016.– Vol.108.– P.258–273.

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

А.А. Шамова, Р.С. Довбня, А.А. Чудинов
Научный руководитель – д.х.н. Е.А. Краснокутская

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, alinkaya995@gmail.com

Для органического синтеза π -дефицитные гетероциклические соли диазония имеют большое значение, так как они входят в состав биологических активных веществ и лекарственных препаратов. Но π -дефицитные аминогетероциклы либо не диазотируются, либо образуют неустойчивые соли диазония [1–3].

Таким образом, поиск путей стабилизации π -дефицитных солей диазония и разработка методов их синтеза является актуальной задачей на сегодняшний день.

Предварительное окисление аминопиридинов повышает устойчивость солей диазония за счет снижения электроакцепторного влияния азота цикла. Наиболее эффективным окислительным реагентом для получения N-оксидов аминопиридинов является м-хлорнадбензойная кислота в ацетоне [4].

Мы впервые разработали методику, позволяющие получить стабильные соли диазония, используя систему $n\text{-BuNO}_2/\text{TfOH}$ в уксусной кислоте при 5°C (схема 1).

Мы разработали метод получения иодидов (3a-c) из окисленных аминопиридинов (1a-c) в системе $n\text{-BuNO}_2/\text{TfOH}$ в уксусной кислоте и обработка KI_{aq} (схема 2).

Используя более «зеленый» метод диазотирования – *p*-толуолсульфокислоту и нитрит натрия в воде получали соли диазония и далее обрабатывали водным раствором KI (схема 3).

Исследовали реакционную способность полученных солей диазония в реакции азидирования. Для этого мы использовали систему $\text{NaNO}_2/\text{TsOH}$ в воде и обработка азидом натрия (схема 3).

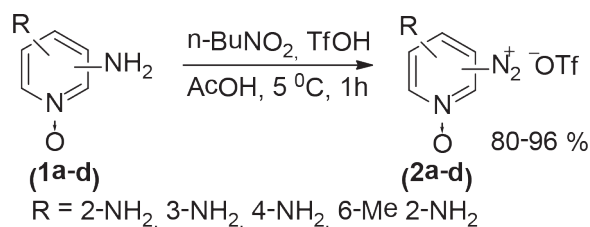


Схема 1.

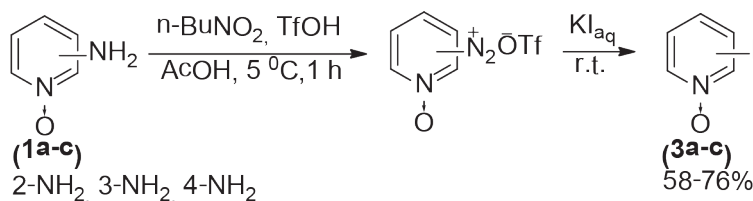


Схема 2.

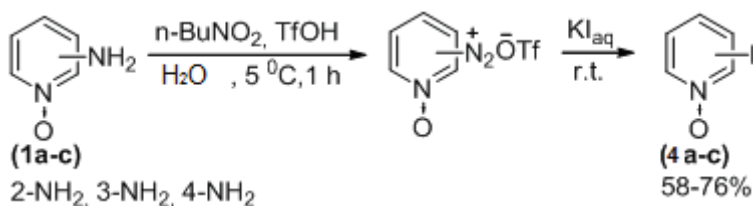


Схема 3.